

Amino acid derivatives

B6

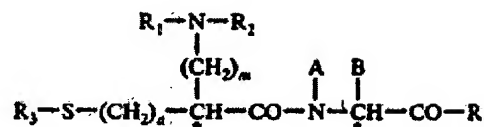
Patent number: FR2377374
Publication date: 1978-08-11
Inventor: CONDON MICHAEL EDWARD; ONDETTI MIGUEL ANGEL
Applicant: SQUIBB & SONS INC (US)
Classification:
 - international: C07C103/52; A61K37/02
 - european: C07K5/06A1H1A, C07C153/09C, C07D207/16, C07D207/46, C07D209/20, C07D211/60, C07D211/86
Application number: FR19780001000 19780113
Priority number(s): US19770759685 19770117

Also published as:

 US4156786 (A1)
 US4154960 (A1)
 US4154946 (A1)
 US4146611 (A1)
 US4129571 (A1)

more >>

Abstract not available for FR2377374
 Abstract of correspondent: **US4113715**
 New substituted acyl derivatives of amino acids which have the general formula are useful as angiotensin converting enzyme inhibitors.



Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

BEST AVAILABLE COPY

A1

DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION

(21)

N° 78 01000

(54)

Dérivés acylés d'acides-amino et leur utilisation comme médicaments.

(51)

Classification internationale (Int. Cl.⁷). C 07 C 103/52; A 61 K 37/02.

(22)

Date de dépôt 13 janvier 1978, à 16 h.

(33) (32) (31)

Priorité revendiquée : *Demande de brevet déposée aux Etats-Unis d'Amérique le 17 janvier 1977, n. 759.685 aux noms des inventeurs.*

(41)

Date de la mise à la disposition du
public de la demande.....

B.O.P.I. — «Listes» n. 32 du 11-8-1978.

(71)

Déposant : E.R. SQUIBB & SONS, INC. Société constituée selon les lois de l'Etat de Delaware, USA, résidant aux Etats-Unis d'Amérique.

(72)

Invention de : Miguel Angel Ondetti et Michael Edward Condon.

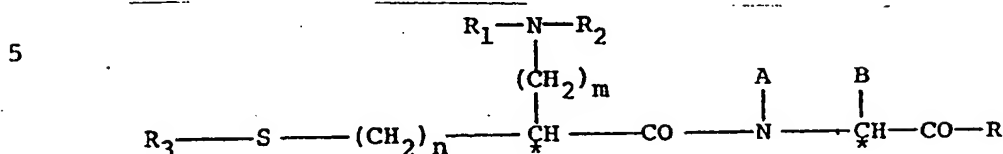
(73)

Titulaire : *Idem* (71)

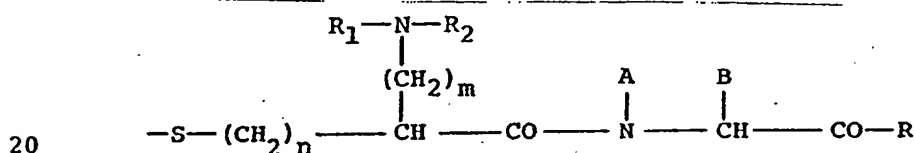
(74)

Mandataire : Langner Parry, 7, rue de la Paix, 75002 Paris.

Cette invention concerne de nouveaux dérivés acylés substitués d'amino-acides de formule générale



et leurs sels, où R est un groupement hydroxy ou alcoxy inférieur ; R₁ est un atome d'hydrogène ou un groupement alcanoylé inférieur ou amin(imino)méthyle ; R₂ est un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle inférieur ou phénylalkylène inférieur ; R₃ est un atome d'hydrogène ou un groupement alcanoylé inférieur, benzoyle ou



A est un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle inférieur ou hydroxy-alkylène inférieur ; B est un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle inférieur, phényle, phénylalkylène inférieur, hydroxyalkylène inférieur, hydroxyphénylalkylène inférieur, amino-alkylène inférieur, guanidino-alkylène inférieur, mercapto-alkylène inférieur, alkyl inférieur-thio-alkylène inférieur, imidazolylalkylène inférieur, indolylalkylène inférieur, carbamoyl-alkylène inférieur ou carboxyalkylène inférieur ; ou bien A et B forment ensemble un pont (CH₂)_p qui complète un cycle de 5 ou 6 chaînons avec l'atome d'azote et l'atome de carbone auxquels ils sont fixés, un atome de carbone portant éventuellement un groupement hydroxy ; n est 0 ou 1 ; m est 0, 1, 2, 3 ou 4 ; au moins l'un de m et n est autre que 0, pourvu que quand m est 0, A et B forment ensemble un pont (CH₂)_p qui complète un cycle à 5 ou 6 chaînons avec l'atome d'azote et l'atome de carbone auxquels ils sont fixés, un atome de carbone portant éventuellement un groupement hydroxy ; et p vaut 3 ou 4. Les astérisques dénotent les centres d'asymétrie.

L'invention dans ses plus larges aspects comprend les dérivés

On préfère de manière générale les composés dans le groupe représenté par la formule I qui dérivent ou comprennent la structure des amino-acides suivants : glycine, alanine, leucine, thréonine, phénylalanine, lysine, arginine, glutamine, histidine, méthionine, sérine, cystéine, tyrosine, phénylglycine, valine, asparagine, acide glutamique, proline, hydroxyproline, ou tryptophane. Les modifications préférées fournissent les composés de formule I dans laquelle R est un groupement hydroxy ; R_1 est un atome d'hydrogène ou un groupement alcanoyle inférieur ou amino(imino)-méthyle (en particulier un atome d'hydrogène, ou un groupement méthyle, acétyle ou amino(imino)méthyle) ; R_2 est un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle inférieur (en particulier un atome d'hydrogène ou un groupement méthyle) ou un groupement phénylalkylène inférieur (en particulier benzyle), plus particulièrement R_2 est un atome d'hydrogène ; R_3 est un atome d'hydrogène ou un groupement alcanoyle inférieur ou benzoyle (en particulier un atome d'hydrogène ou un groupement acétyle) ; A est un atome d'hydrogène ; B est un groupement alkyle inférieur, guanidino-alkylène inférieur (en particulier guanidino-propyle), aminoalkylène inférieur (en particulier amino-alkylène inférieur en C_3-C_4) ou phényl-alkylène inférieur (en particulier phénylméthyle) ; ou bien A et B complètent un noyau à 5 ou 6 chaînons ; m vaut 0, 3 ou 4 et n vaut 0 ou 1, mais m et n ne sont pas 0 en même temps.

35



Les symboles ont les mêmes significations préférées que précédemment.

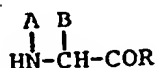
Les groupements alkyle inférieur représentés par l'une quelconque des variables comprennent les radicaux hydrocarbonés à chaîne droite et ramifiée allant de méthyle à heptyle, par exemple les groupements méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, t-butyle, pentyle, isopentyle, etc... Les groupements alkylène inférieur sont du même type et ont également de 1 à 7 atomes de carbone. De même, les groupements alcoxy inférieur sont du même type avec une liaison sur un oxygène, par exemple les groupements méthoxy, éthoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, t-butoxy, etc... On préfère les éléments en C_1 - C_4 , en particulier les éléments en C_1 et C_2 de tous les types. Le groupement phénylméthyle est le groupement phényl-alkylène inférieur préféré et les groupements méthoxy et t-butoxy sont les groupements alcoxy inférieur préférés. Les groupements alcanoylène inférieur sont les radicaux acyle des acides gras inférieurs (jusqu'à 7 atomes de carbone), par exemple les radicaux acétylène, propionylène, butyrylène, etc., le groupement acétylène étant préféré.

Le groupement amino(imino)méthyle représenté par R_1 est le



reste du radical guanidino ($-\text{C}-\text{NH}_2$)

Les produits de formule I et les sous-groupes préférés peuvent être obtenus par divers procédés de synthèse. Selon un procédé préféré, on acyle l'acide-amino de formule

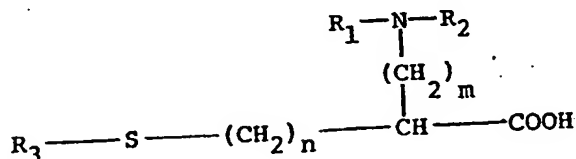


III

30

dans laquelle A, B et R sont tels que définis précédemment et R est un groupement hydroxy par un acide de formule

35



IV

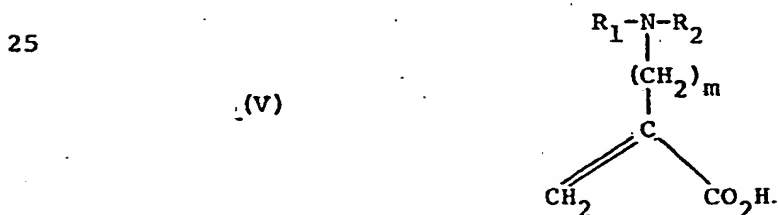
40

dans laquelle R_1 est un groupement acyle, et R_2 , R_3 , m et n ont les significations données précédemment, par l'un des modes opératoires connus dans lesquels on transforme l'acide IV, avant réaction avec l'acide-amino III, en un dérivé activé d'acide carboxylique comme un anhydride mixte, l'anhydride symétrique, le chlorure d'acide, un ester actif, le dérivé formé avec le réactif K de Woodward, le N,N'-carbonylbisimidazole, la EEDQ (N-éthoxycarbonyl-2-éthoxy-1,2-dihydroquinoléine), etc... Quand R est un groupement alcoxy inférieur, on peut utiliser ce procédé connu ainsi que d'autres procédés connus de copulation de tels groupements [pour une étude de ces procédés, voir Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl), Vol. XV, parties 1 et 2 (1974)].

Quand le produit obtenu est un ester, par exemple R est un groupement t-butoxy, on peut transformer l'ester en groupement carboxy libre (R est un groupement hydroxy) par coupure par des acides, par exemple l'acide trifluoroacétique. Inversement, on peut estérifier l'acide libre par les modes opératoires classiques.

Les substances de départ de formule IV où m est 0 sont des dérivés de l'acide-amino, la cystéine, que l'on peut obtenir par des modes opératoires connus.

On peut synthétiser les acides de formule IV où n est 2, 3 ou 4, selon un procédé préféré, par addition d'un thiol-acide à l'acide acrylique substitué de formule



On obtient ces derniers par hydrolyse, par exemple par l'acide chlorhydrique 6N, des méthylène-lactames de formule

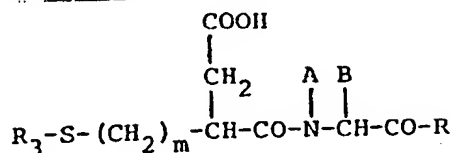


[J. Org. Chem. 39, 893 (1974)].

On obtient les composés de formule I où m est 1 par

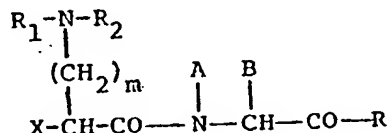
transposition de Curtius d'un acide de formule

(VII)



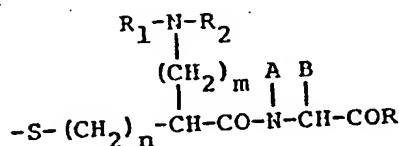
Le procédé préféré de production des composés de formule I où n est 0 se fait par déplacement du dérivé halogéné de formule

(VIII)



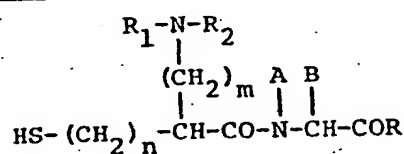
dans laquelle X est un atome d'halogène, de préférence le chlore ou le brome, par le thiol-acide de formule $\text{R}_3\text{-COSH}$.

On obtient les disulfures de formule I où R_3 est



par oxydation du composé de formule

(IX)



par exemple à l'aide d'une solution alcoolique d'iode.

On obtient les composés de formule I où R_1 est un groupement amino(imino)méthyle en faisant réagir un composé de formule I où R_1 ou R_2 est un atome d'hydrogène avec un réactif formant un groupement guanyle, par exemple le nitrate de guanyl-3,5-diméthylpyrazole, la S-méthylisothio-urée, ou la O-méthyliso-urée.

Les produits de formule I ont deux atomes de carbone asymétriques. Ces atomes de carbone sont indiqués par un astérisque dans la formule I. Les composés existent donc sous des formes diastéréoisomères ou sous forme du mélange racémique. Tous ces composés font partie du domaine de l'invention. Les synthèses décrites précédemment peuvent

utiliser le racémique ou l'un des énantiomères comme substance de départ. Quand on utilise dans le mode opératoire de synthèse la substance de départ racémique, on peut séparer les stéréoisomères obtenus dans le produit par des procédés classiques de chromatographie ou de cristallisation fractionnée. En général, l'isomère L par rapport à l'atome de carbone de l'acide constitue la forme isomère préférée.

Les composés de formule I forment des sels qui font également partie de cette invention. Les sels comprennent les sels d'addition d'acide que l'on forme par réaction avec divers acides minéraux et organiques fournissant des sels d'addition d'acide, comprenant, par exemple, les halohydrates (en particulier le chlorhydrate et le bromhydrate), le sulfate, le nitrate, le borate, le phosphate, l'oxalate, le tartrate, le maléate, le citrate, l'acétate, l'ascorbate, le succinate, le benzènesulfonate, le méthanesulfonate, le cyclohexanesulfamate et le toluènesulfonate.

On forme les sels d'une manière classique en faisant réagir la forme libre du produit avec un ou plusieurs équivalents de la base ou de l'acide approprié fournissant l'anion ou le cation désiré dans un solvant ou un milieu dans lequel le sel est un soluble ou dans l'eau et en éliminant l'eau par lyophilisation. En neutralisant le sel par un acide insoluble comme une résine échangeuse de cations sous forme hydrogène [par exemple la résine polystyrène-acide sulfonique-Dowex 50 (Mikes, Laboratory Handbook of Chromatographic Methods (Van Nostrand, 1961) page 256)], en éluant avec un tampon volatil (par exemple pyridine/acide acétique) et en extrayant avec un solvant organique, on peut obtenir la formule libre et si on le désire on peut former un autre sel.

On trouvera d'autres détails expérimentaux dans les exemples qui sont les modes de réalisation préférés et qui servent également de modèles pour la préparation d'autres composés du groupe.

Les composés de cette invention inhibent la transformation du décapeptide, l'angiotensine I, en angiotensine II et sont donc utiles pour réduire ou soulager l'hypertension due à l'angiotensine. L'action de l'enzyme, la rénine, sur l'angiotensinogène, une pseudoglobuline du plasma sanguin, produit l'angiotensine I. L'angiotensine I est transformée par l'enzyme de transformation de l'angiotensine (ETA) en angiotensine II. Cette dernière est une substance vasomotrice active qui est responsable de diverses formes d'hypertension chez divers espèces mammifères, par exemple les rats,

les chiens, etc... Les composés de cette invention interviennent dans la séquence angiotensinogène \rightarrow angiotensine I \rightarrow angiotensine II, en inhibant l'enzyme de transformation de l'angiotensine, et en réduisant ou en éliminant la formation de la substance vasomotrice, 5 l'angiotensine II.

On peut mesurer in vitro l'inhibition de l'enzyme de transformation de l'angiotensine par les composés de formule I avec l'enzyme de transformation de l'angiotensine I isolée de poumon de lapin en suivant le mode opératoire décrit par Cushman et Cheung 10 [Biochem. Pharmacol., 20, 1637 (1971)], et avec un essai sur le muscle lisse excisé [E. O'Keefe, et al., Federation Proc. 31, 511 (1972)], dans lesquels ces composés se sont révélés être des inhibiteurs puissants de l'activité contractile de l'angiotensine I et des agents d'activation de l'activité contractile de la 15 bradykinine.

L'administration à une espèce de mammifère hypertendu d'une composition contenant un composé ou un mélange de composés de formule I ou de leurs sels physiologiquement acceptables, soulage ou réduit l'hypertension. Une seule dose, ou de préférence 20 2 à 4 doses quotidiennes séparées, fournies sur une base d'environ 5 à 1000 mg par kilogramme et par jour, de préférence environ 10 à 500 mg par kilogramme et par jour, convient pour réduire la tension sanguine. Les expériences modèles sur animaux décrites par S.L. Engel, T.R. Schaeffer, M. H. Waugh et B. Rubin, Proc. 25 Soc. Exp. Biol. Med. 143, 483 (1973), servent de guide utile.

La substance est de préférence administrée par voie orale, mais on peut également utiliser des voies parentérales comme les voies sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse ou intrapéritonéale.

30 On peut utiliser les composés de cette invention pour obtenir la réduction de la tension sanguine en les préparant dans des compositions, comme des comprimés, des capsules ou des élixirs pour l'administration par voie orale, ou dans des solutions ou suspensions stériles pour l'administration parentérale. On mélange 35 environ 10 à 500 mg d'un composé ou d'un mélange de composés de formule I ou de leurs sels physiologiquement acceptables avec un véhicule, un support, un excipient, un liant, un agent de conservation, un stabilisant, un arôme, etc..., physiologiquement acceptables, dans une forme posologique unitaire telle que demandée par l'usage 40 pharmaceutique courant. La quantité de substance active dans ces

compositions ou préparations est telle que l'on obtient une dose appropriée dans l'intervalle indiqué.

Les exemples suivants sont représentatifs de l'invention. Toutes les températures sont en degré Celsius.

5 Exemple 1

Ester t-butylique de la N-t-butyloxycarbonyl-S-p-méthoxybenzyl-D-cystéinyl-L-proline

A une solution de 0,85 g de l'ester t-butylique de la L-proline et de 0,67 g d'hydroxybenzotriazole dans 10 ml de chlorure de méthylène refroidie dans un bain de glace, on ajoute dans cet ordre 1,03 g de dicyclohexylcarbodiimide, et 1,7 g de N-t-butyloxycarbonyl-S-p-méthoxybenzyl-D-cystéine. Après 15 minutes, on enlève le bain de glace et on agite le mélange à la température ambiante pendant une nuit. On filtre le précipité et on lave le filtrat avec du bisulfate de potassium à 10%, de l'eau, du bicarbonate de sodium saturé et de l'eau. On sèche la phase organique et on la concentre à siccité sous vide pour obtenir l'ester t-butylique de la N-t-butyloxycarbonyl-S-p-méthoxybenzyl-D-cystéinyl-L-proline sous forme d'une huile. $R_f = 0,2$ (gel de silice, chloroforme).

20 Exemple 2

Acétate de D-cystéinyl-L-proline

A une solution de 1,8 g de l'ester t-butylique de la N-t-butyloxycarbonyl-S-p-méthoxybenzyl-D-cystéinyl-L-proline, et de 4,4 ml d'anisole dans 8 ml de dichlorométhane refroidie dans un bain de glace, on ajoute 6,0 g d'acide trifluorométhanesulfonique. On enlève le bain de glace et on agite le mélange à la température ambiante pendant 30 minutes. On chasse le dichlorométhane sous vide et on triture le résidu avec de l'hexane (2 fois 200 ml). On dissout le résidu dans de l'eau et on l'extrait deux fois avec de l'éther. On applique la phase aqueuse sur une colonne de 200 ml d'une résine échangeuse de cations (Dowex-50) sous forme hydrogène. On lave la colonne avec de l'eau jusqu'à ce qu'on n'élue plus de substance acide. On élue l'acétate de D-cystéinyl-L-proline avec un tampon de pyridine et d'acide acétique à pH 6,5, on obtient 0,66 g ; $R_f = 0,38$ (gel de silice, chloroforme : méthanol : acide acétique : eau).

Exemple 3

Ester t-butylique de la N,S-diacétyl-DL-cystéinyl-L-proline

En substituant la N,S-diacétyl-DL-cystéine à la N-t-butyloxy-carbonyl-S-p-méthoxybenzoyl-D-cystéine dans le mode opératoire

de l'exemple 1, on obtient l'ester t-butylique de la N,S-diacétyl-DL-cystéinyl-L-proline. $R_f = 0,25$ (gel de silice, acétate d'éthyle).

Exemple 4

N,S-Diacétyl-DL-cystéinyl-L-proline

- 5 On dissout 1,9 g de l'ester t-butylique de la N,S-diacétyl-DL-cystéinyl-L-proline dans un mélange de 6 ml d'anisole et de 12 ml de l'acide trifluoroacétique et l'on conserve la solution à la température ambiante pendant une heure. On chasse les solvants sous vide et l'on précipite le résidu dans un mélange d'acétate d'éthyle, 10 d'éther et d'hexane, et l'on obtient le composé cité en titre. 1,08 g, pf 80-140°.

Exemple 5

N-Acétyl-DL-cystéinyl-L-proline

- On dissout 0,3 g de N-S-diacétyl-DL-cystéinyl-L-proline dans 15 un mélange de 4 ml d'eau et de 4 ml d'ammoniaque concentrée sous atmosphère d'argon. On conserve la solution pendant 30 minutes à la température ambiante, on la sature de chlorure de sodium et on l'extraie avec de l'acétate d'éthyle et du chloroforme. On réunit les couches organiques et on les concentre à siccité sous 20 vide pour obtenir la N-acétyl-DL-cystéinyl-L-proline, rendement 0,1 g, $R_f = 0,25$ (gel de silice ; mélange 75:25 de benzène et d'acide acétique).

Exemple 6

Chlorhydrate de N-(p-méthoxybenzyl)nipécotate de méthyle

- 25 On chauffe à reflux sous azote pendant 72 heures un mélange de 23 g de nipécotate de méthyle, de 24,3 g de carbonate de potassium et de 52 g de trichloroacétate de p-méthoxybenzyle dans 800 ml de toluène. On refroidit le mélange, on chasse le toluène sous vide, on dissout le résidu dans du chloroforme et on lave cette solution 30 une fois avec 400 ml de carbonate de potassium aqueux puis avec 400 ml d'acide chlorhydrique à 10%. On sèche la solution chloroformique et on la concentre sous vide jusqu'à une huile brune visqueuse. La trituration de cette huile avec de l'acétate d'éthyle fournit 30,7 g du chlorhydrate de N-(p-méthoxybenzyl)nipécotate de méthyle, 35 sous forme d'un solide cristallin blanc sale. La recristallisation dans l'acétate d'éthyle fournit l'échantillon analytique, pf 150;154°C.

Exemple 7

1-(p-Méthoxybenzyl)-3-méthylène-2-pipéridone

- 40 On agite à la température ambiante pendant 17 heures une

solution de 30,7 g de chlorhydrate de N-(p-méthoxybenzyl)nipécotate de méthyle et de 8,4 g d'hydroxyde de sodium dans 900 ml de méthanol et 45 ml d'eau. On évapore la solution à siccité sous vide , on dilue le résidu avec du toluène et on évapore à nouveau à siccité
5 sous vide. Au résidu, on ajoute 1 l d'anhydride acétique et 140 ml de triéthylamine, et on chauffe le mélange résultant à reflux pendant 4 heures. On évapore le mélange réactionnel à siccité sous vide, on reprend le résidu dans du chloroforme, on le lave avec de l'eau, on le sèche et on le concentre sous vide. On chromatographie
10 l'huile résiduelle sur gel de silice en utilisant comme éluant un mélange 1:1 d'hexane et d'acétate d'éthyle, et l'on obtient 16,9 g de 1-(p-méthoxybenzyl)-3-méthylène-2-pipéridone sous forme d'une huile jaune pure au point de vue chromatographique. Ou bien, on peut distiller l'huile pour obtenir la 1-(p-méthoxybenzyl)-3-
15 méthylène-2-pipéridone, pure au point de vue analytique, pe 145-155°/0,05 mm.

Exemple 8

3-Méthylène-2-pipéridone

On chauffe à reflux sous azote pendant 48 heures une solution
20 de 16,9 g de 1-(p-méthoxybenzyl)-3-méthylène-2-pipéridone et de 21,3 g d'anisole dans 400 ml d'acide trifluoroacétique. On évapore la solution à siccité sous vide et l'on chromatographie le résidu sur 900 g de gel de silice, en utilisant comme éluant, de l'acétate d'éthyle, ce qui fournit 6,5 g de 3-méthylène-2-pipéridone,
25 sous forme d'un solide cristallin.

Exemple 9

Chlorhydrate de l'acide 2-méthylène-5-aminopentanoïque

On chauffe à reflux pendant 24 heures une solution de 2,6 g de 3-méthylène-2-pipéridone dans 150 ml d'acide chlorhydrique 6N.
30 On extrait avec du chloroforme la solution refroidie et on concentre la souche aqueuse sous vide jusqu'à 3,8 g d'une mousse vitreuse. On chauffe la mousse avec du méthanol , on la filtre sur Celite (agent de clarification de type terre de diatomées) pour éliminer une petite quantité de substance insoluble et l'on évapore le filtrat
35 à siccité sous vide, ce qui donne 2,5 g du chlorhydrate de l'acide 2-méthylène-5-aminopentanoïque, sous forme d'un solide cristallin jaune brun. Une recristallisation dans l'isopropanol fournit l'échantillon analytique, pf 138-144°.

Exemple 10Acide 2-méthylène-5-(p-méthoxybenzyloxycarbonyl)aminopentanoïque

A une solution de 8,8 g de chlorhydrate d'acide 2-méthylène-5-aminopentanoïque dans 100 ml d'eau, on ajoute en agitant
5 6,36 g d'oxyde de magnésium puis une solution de 12,2 g de p-méthoxybenzyloxycarbonylazide dans 100 ml de dioxanne, et on agite le mélange résultant à la température ambiante pendant 2 jours. On filtre le mélange réactionnel et on dilue le filtrat avec 200 ml d'acétate d'éthyle, on ajoute 2 équivalents de résine échangeuse
10 d'ions (Dowex 50) et on agite le mélange à la température ambiante pendant 2 heures. Puis on filtre la résine et on la lave avec de l'eau. On sépare les couches du filtrat et on extrait la couche aqueuse deux fois avec de l'acétate d'éthyle. On sèche les couches organiques réunies et on les concentre sous vide, ce qui donne
15 18,2 g d'acide 2-méthylène-5-(p-méthoxybenzyloxycarbonyl)aminopentanoïque sous forme d'une huile ambre qui cristallise au repos. On l'utilise sans autre purification.

Exemple 11Acide 2-acétylthiométhyl-5-(p-méthoxybenzyloxycarbonyl)aminopentanoïque

On laisse reposer à la température ambiante pendant 48 heures une solution de 53 mmol d'acide 2-méthylène-5-(p-méthoxybenzyloxycarbonyl)-aminopentanoïque dans 50 ml d'acide thiol-acétique.
On évapore la solution à siccité sous vide et l'on reprend le résidu
25 dans du chloroforme et on l'applique sur une colonne de gel de silice (700 g). L'élution avec 5% de méthanol dans du chloroforme fournit 14,2 g d'acide 2-acétylthiométhyl-5-(p-méthoxybenzyloxycarbonyl)-aminopentanoïque sous forme d'une huile. Le traitement de cette
huile par un équivalent de dicyclohexylamine dans l'éther, suivi
30 d'une recristallisation dans l'acétate d'éthyle, fournit le sel de dicyclohexylamine correspondant, pf 112-114°.

Exemple 12Ester de N-hydroxysuccimide de 2-acétylthiométhyl-5-(p-méthoxybenzyloxycarbonyl)aminopentanoïque

35 A une solution de 3,7 g d'acide 2-acétylthiométhyl-5-(p-méthoxybenzyloxycarbonyl)aminopentanoïque, et de 1,21 g de N-hydroxysuccinimide dans 60 ml de dichlorométhane à 0-5°, on ajoute 2,16 g de N,N'-dicyclohexylcarbodiimide en 20 minutes en agitant. On agite le mélange résultant pendant une nuit à 0-5°. On filtre la dicyclo-
40 hexylurée qui a précipité, on concentre le filtrat sous vide et on

reprend le résidu dans de l'acétate d'éthyle et on lave sur une colonne de gel de silice, ce qui donne 4,6 g du composé cité en titre, sous forme d'une huile qui cristallise par trituration avec de l'éther. La recristallisation dans un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexane fournit l'échantillon analytique, pf 85-87°.

Exemple 13

Ester t-butylique de la 1-[(2-acétylthiométhyl-5-(p-méthoxybenzyloxy-carbonylamino)-pentanoyl)]-L-proline

En substituant l'acide 2-acétylthiométhyl-5-(p-méthoxybenzyloxy-carbonylamino)pentanoïque à la N-t-butyloxycarbonyl-S-p-méthoxybenzyl-D-cystéine dans le mode opératoire de l'exemple 1, on obtient le composé cité en titre.

Exemple 14

Trifluoroacétate de la 1-(2-acétylthiométhyl-5-aminopentanoyl)-L-proline

On dissout 2 g de l'ester t-butylique de la 1-[2-acétylthiométhyl-5-(p-méthoxybenzyloxycarbonylamino)pentanoyl]-L-proline dans un mélange de 15 ml d'acide trifluoroacétique et de 6 ml d'anisole. On conserve la solution à la température ambiante pendant une heure, on chasse les solvants sous vide et on précipite le résidu dans un mélange d'acétate d'éthyle et d'éther, ce qui donne le composé cité en titre.

Exemple 15

1-(5-Amino-2-mercaptométhylpentanoyl)-L-proline

On dissout 1 g de trifluoroacétate de 1-(2-acétylthiométhyl-5-aminopentanoyl)-L-proline dans un mélange de 12 ml d'eau et de 12 ml d'ammoniaque concentrée sous couverture d'argon. On conserve la solution 20 minutes à la température ambiante, on la concentre à 5 ml et on la dépose sur une colonne de résine échangeuse d'ions (Dowex 50) sous forme hydrogène. On lave la colonne avec de l'eau et on élue la 1-(5-amino-2-mercaptométhylpentanoyl)-L-proline avec un tampon de pyridine et d'acide acétique à pH 6,5.

Exemple 16

Chlorhydrate de l'acide 2-méthylène-4-méthylaminobutanoïque

En substituant la 1-méthyl-3-méthylène-2-pyrrolidone [J. Org. Chem. , 39, 893 (1974)] à la 3-méthylène-2-pipéridone dans le mode opératoire de l'exemple 9, on obtient le composé cité en titre.

Exemple 17

Acide 2-méthylène-4-(N-p-méthoxybenzyloxycarbonyl-N-méthylamino)-butanoïque

En substituant le chlorhydrate de l'acide 2-méthylène-4-méthylaminobutanoïque au chlorhydrate de l'acide 2-méthylène-5-aminopentanoïque dans le mode opératoire de l'exemple 10, on obtient le composé cité en titre.

5

Exemple 18

Acide 2- acétythiométhyl-4-(N-p-méthoxybenzyloxycarbonyl-N-méthylamino)butanoïque

- En substituant l'acide 2-méthylène-4-(N-p-méthoxybenzyloxycarbonyl-N-méthylamino)butanoïque à l'acide 2-méthylène-5-(p-méthoxybenzyloxycarbonylamino)pentanoïque dans le mode opératoire de l'exemple 11, on obtient le composé cité en titre.

Exemple 19

1-(4-Amino-2-mercaptométhylbutanoyl)-L-proline

- En substituant l'acide 2- acétylthiométhyl-4-(N-p-méthoxybenzyloxycarbonyl-N-méthylamino)butanoïque à la N-t-butyloxycarbonyl-S-p-méthoxybenzyl-D-cystéine dans le mode opératoire de l'exemple 1, puis en soumettant le produit aux modes opératoires des exemples 14 et 15, on obtient l'ester t-butylque de la 1-(2-acétylthiométhyl)-4-(N-p-méthoxybenzyloxycarbonyl-N-méthylamino)butanoyl)-L-proline, le trifluoroacétate de la 1-(2-acétylthiométhyl)-4-aminobutanoyl)-L-proline et la 1-(4-amino-2-mercaptométhylbutanoyl)-L-proline.

Exemple 20

Acide 2-acétylthiométhyl-6-(N-méthyl-N-acétylamino)hexanoïque

- En substituant l'acide 6-(N-méthyl-N-acétylamino)-2-méthylène-hexanoïque à l'acide 2-méthylène-5-(p-méthoxybenzyloxycarbonylamino)pentanoïque dans le mode opératoire de l'exemple 11, on obtient le composé cité en titre.

Exemple 21

30 1-[(2-Mercaptométhyl-6-(N-méthyl-N-acétylamino)hexanoyl)-L-proline

- En substituant l'acide 2-acétylthiométhyl-6-(N-méthyl-N-acétylamino)hexanoïque à la N-t-butyloxycarbonyl-S-p-méthoxybenzyl-D-cystéine dans le mode opératoire de l'exemple 1 puis en soumettant le produit aux modes opératoires des exemples 14 et 15, on obtient l'ester t-butylque de la 1-[2-acétylthiométhyl-6-(N-méthyl-N-acétylamino)-hexanoyl]-L-proline, la 1-[2-acétylthiométhyl-6-(N-méthyl-N-acétylamino)hexanoyl]-L-proline, et la 1-[2-mercaptométhyl-6-(N-méthyl-N-acétylamino)hexanoyl]-L-proline.

Exemple 22

40 1-(5-Guanidino-2-mercaptométhylpentanoyl)-L-proline

On agite à la température ambiante sous couverture d'argon pendant 16 heures une solution de 2,3 g de 1-(5-amino-2-mercaptopentanoyle)-L-proline, de 2,41 g de nitrate de guanyle-3,5-diméthylpyrazole et de 3,36 ml de triéthylamine dans 20 ml de diméthylformamide. On chasse les solvants sous vide, on dissout le résidu dans 10 ml d'acide chlorhydrique 0,1N et l'on ajoute 500 mg de poudre de zinc. On agite la suspension à la température ambiante pendant deux heures. Après filtration, on dépose le filtrat sur une colonne de résine échangeuse d'ions (Dowex 50) sous forme hydrogène. On lave la colonne avec de l'eau jusqu'à ce qu'on n'élue plus d'acide puis on élue la 1-(5-guanidino-2-mercaptopentanoyle)-L-proline avec un tampon de pyridine et d'acétate à pH 6,5.

Exemple 23

15 N-(5-Amino-2-mercaptopentanoyle)glycine

En substituant l'ester t-butylique de la glycine à l'ester t-butylique de la proline dans le mode opératoire de l'exemple 13, puis en soumettant le produit aux modes opératoires des exemples 14 et 15, on obtient l'ester t-butylique de la N-[2-acétylthiométhyl-5-(p-méthoxybenzyloxycarbonylamino)pentanoyle]glycine, la N-[2-acétylthiométhyl-5-aminopentanoyle]glycine et la N-(5-amino-2-mercaptopentanoyle)glycine.

Exemple 24

N-(5-Amino-2-mercaptopentanoyle)-L-leucine

25 En substituant l'ester t-butylique de la L-leucine à l'ester t-butylique de la proline dans le mode opératoire de l'exemple 13 puis en soumettant le produit aux modes opératoires des exemples 14 et 15, on obtient l'ester t-butylique de la N-[2-acétylthiométhyl-5-(p-méthoxybenzyloxycarbonylamino)pentanoyle]-L-leucine, la N-[2-acétylthiométhyl-5-aminopentanoyle]-L-leucine et la N-(5-amino-2-mercaptopentanoyle)-L-leucine.

Exemple 25

N-(5-Amino-2-mercaptopentanoyle)-L-phénylalanine

35 En substituant l'ester t-butylique de la L-phénylalanine à l'ester t-butylique de la L-proline dans le mode opératoire de l'exemple 13 puis en soumettant le produit aux modes opératoires des exemples 14 et 15, on obtient l'ester t-butylique de la N-[2-acétylthiométhyl-5-(p-méthoxybenzyloxycarbonylamino)pentanoyle]-L-phénylalanine, la N-[2-acétylthiométhyl-5-aminopentanoyle]-L-phénylalanine et la N-(5-amino-2-mercaptopentanoyle)-L-

phénylalanine.

Exemple 26

N-(5-Amino-2-mercaptométhylpentanoyl)-L-sérine

En substituant l'ester t-butylique de la O-t-butyl-L-sérine à l'ester t-butylique de la L-proline dans le mode opératoire de l'exemple 13 puis en soumettant le produit aux modes opératoires des exemples 14 et 15, on obtient l'ester t-butylique de la N-[2-acétylthiométhyl-5-(p-méthoxybenzyloxycarbonylamino)pentanoyl]-O-t-butyl-L-sérine, la N-[2-acétylthiométhyl-5-aminopentanoyl]-L-sérine et la N-(5-amino-2-mercaptométhylpentanoyl)-L-sérine.

Exemple 27

1-(5-Amino-2-mercaptométhylpentanoyl)-4-hydroxy-L-proline

En substituant l'ester p-méthoxybenzylique de la 4-hydroxy-L-proline à l'ester t-butylique de la L-proline dans le mode opératoire de l'exemple 13, puis en soumettant le produit aux modes opératoires des exemples 14 et 15, on obtient l'ester p-méthoxybenzylique de la 1-[2-acétylthiométhyl-5-(p-méthoxybenzyloxycarbonylamino)pentanoyl]-4-hydroxy-L-proline, la 1-(2-acétylthiométhyl-5-aminopentanoyl)-4-hydroxy-L-proline et la 1-(5-amino-2-mercaptométhylpentanoyl)-4-hydroxy-L-proline.

Exemple 28

Acide 1-(5-amino-2-mercaptométhylpentanoyl)pipécolique

En substituant l'ester t-butylique de l'acide pipécolique (obtenu à partir de l'acide pipécolique par le mode opératoire décrit pour la synthèse de l'ester t-butylique de la L-proline) à l'ester t-butylique de la L-proline dans le mode opératoire de l'exemple 13, puis en soumettant le produit aux modes opératoires des exemples 14 et 15, on obtient l'ester t-butylique de l'acide 1-[2-acétylthiométhyl-5-(p-méthoxybenzyloxycarbonylamino)pentanoyl]-pipécolique, l'acide 1-(2-acétylthiométhyl-5-aminopentanoyl)pipécolique et l'acide 1-(5-amino-2-mercaptométhylpentanoyl)pipécolique.

Exemple 29

N^ω-[2-Acétylthiométhyl-5-(p-méthoxybenzyloxycarbonylamino)-pentanoyl]-L-arginine

On ajoute une solution de 4,6 g de l'ester de N-hydroxysuccinimide de l'acide 2-acétylthiométhyl-5-(p-méthoxybenzyloxycarbonylamino)pentanoïque dans 16 ml d'éthanol, à une solution de 1,47 g de L-arginine, dans un mélange de 15 ml d'eau et de 1,68 g de bicarbonate de sodium. On agite le mélange à la température ambiante pendant 8 heures, on l'acidifie à pH 3 et on l'extrait avec de l'acétate

d'éthyle. On dépose la phase aqueuse sur une colonne de 100 m de résine échangeuse d'ions (Dowex 50) sous forme hydrogène. On lave la colonne avec de l'eau jusqu'à ce qu'on n'élue plus de substance acide puis on élue le composé cité en titre avec un tampon de pyridine et d'acétate à pH 6,5.

Exemple 30

Trifluoroacétate de N^α-(2-acétylthiométhyl-5-aminopentanoyl)-L-arginine

On conserve à la température ambiante pendant 15 minutes une solution de 1 g de N^α-[2-acétylthiométhyl-5-(p-méthoxybenzyloxy-carbonylamino)pentanoyl]-L-arginine dans 10 ml d'acide trifluoroacétique, puis on la concentre à siccité sous vide pour obtenir le composé cité en titre.

Exemple 31

15 N^α-[5-Amino-2-mercaptométhylpentanoyl)-L-arginine

On dissout 2 g de trifluoroacétate de N^α-(2-acétylthiométhyl-5-aminopentanoyl)-L-arginine dans un mélange de 25 ml d'eau et de 25 ml d'ammoniaque concentrée et on conserve cette solution à la température ambiante pendant 20 minutes. On concentre la solution sous vide à environ 5 ml, et on l'applique sur une colonne de 50 ml de résine échangeuse d'ions (Dowex 50) sous forme hydrogène. Après lavage avec de l'eau, on élue la N^α-[5-amino-2-mercaptométhylpentanoyl]-L-arginine avec un tampon de pyridine et d'acétate à pH 6,5.

25 Exemple 32

Ester t-butylique de la N^α-[2-acétylthiométhyl-5-(p-méthoxybenzyloxy-carbonylamino)pentanoyl]-N^ε-t-butyloxycarbonyl-L-lysine

En substituant l'ester t-butylique de la N^ε-t-butyloxycarbonyl-lysine à l'ester t-butylique de la L-proline dans le mode opératoire de l'exemple 13, on obtient le composé cité en titre.

Exemple 33

Trifluoroacétate de la N^α-(2-acétylthiométhyl-5-aminopentanoyl)-L-lysine

On conserve à la température ambiante pendant une heure une solution de 1 g de l'ester t-butylique de la N^α-[2-acétylthiométhyl-5-(p-méthoxybenzyloxycarbonylamino)pentanoyl]-N^ε-t-butyloxycarbonyl-L-lysine dans 5 ml d'acide trifluoroacétique puis on la concentre à siccité sous vide pour obtenir le composé cité en titre.

Exemple 34

40 N^α-(5-Amino-2-mercaptométhylpentanoyl)-L-lysine

En substituant le trifluoroacétate de la N^α-(2-acétylthiométhyl-5-aminopentanoyl)-L-lysine à la N^α-(2-acétylthiométhyl-5-aminopentanoyl)-L-arginine dans le mode opératoire de l'exemple 31, on obtient le composé cité en titre.

5

Exemple 35

N^α-(5-Amino-2-mercaptométhylpentanoyl)-L-histidine

En substituant la L-histidine à la L-arginine dans le mode opératoire de l'exemple 29, puis en soumettant le produit aux modes opératoires des exemples 30 et 31, on obtient la N^α-[2-acétylthiométhyl-5-(p-méthoxybenzyloxycarbonylamino)pentanoyl]-L-histidine, la N^α-(2-acétylthiométhyl-5-aminopentanoyl)-L-histidine, et la N^α-(5-amino-2-mercaptométhylpentanoyl)-L-histidine.

10

Exemple 36

N-(5-Amino-2-mercaptométhylpentanoyl)-L-méthionine

En substituant l'ester diphenylméthylique de la L-méthionine à l'ester t-butylique de la L-proline dans le mode opératoire de l'exemple 13, puis en soumettant le produit aux modes opératoires des exemples 14 et 15, on obtient l'ester diphenylméthylique de la N-[2-acétylthiométhyl-5-(p-méthoxybenzyloxycarbonylamino)pentanoyl]-L-méthionine, la N-(2-acétylthiométhyl-5-aminopentanoyl)-L-méthionine, et la N-(5-amino-2-mercaptométhylpentanoyl)-L-méthionine.

15

20

Exemple 37

Ester méthylique de la N-[2-acétylthiométhyl-5-(p-méthoxybenzyloxy-carbonylamino)pentanoyl]-L-tryptophane

On conserve à la température ambiante pendant une nuit une solution de 2,5 g du chlorhydrate de l'ester méthylique de L-tryptophane, de 4,6 g de l'ester de N-hydroxysuccinimide de l'acide 2-acétylthiométhyl-5-(p-méthoxybenzyloxycarbonylamino)-pentanoïque et de 1,35 g d'hydroxybenzotriazole dans un mélange de 20 ml de diméthylformamide et de 1,6 ml de triéthylamine. On chasse le solvant sous vide, on dissout le résidu dans de l'acétate d'éthyle, et on le lave jusqu'à neutralité. On sèche la phase organique et on la concentre à siccité pour obtenir le composé cité en titre.

25

30

35

Exemple 38

Trifluoroacétate de l'ester méthylique du N-(2-acétylthiométhyl-5-aminopentanoyl)-L-tryptophane

On dissout 1 g de l'ester méthylique de N-[2-acétylthiométhyl-5-(p-méthoxybenzyloxycarbonylamino)pentanoyl]-L-tryptophane dans 10 ml d'acide trifluoroacétique, on conserve la solution à la

40

température ambiante pendant 15 minutes puis on évapore sous vide pour obtenir le composé cité en titre.

Exemple 39

N-(5-Amino-2-mercaptométhylpentanoyl)-L-tryptophane

- 5 A une solution de 3 g de trifluoroacétate de l'ester méthylque de N-(2-acétylthiométhyl-5-aminopentanoyl)-L-tryptophane, dans 60 ml de méthanol, on ajoute 60 ml d'hydroxyde de sodium N. Après 4 heures, on applique la solution sur une colonne de résine échangeuse d'ions (Dowex 50) sous forme hydrogène. Après lavage
10 à l'eau, on élue le N-(5-amino-2-mercaptométhylpentanoyl)-L-tryptophane avec un tampon de pyridine et d'acide acétique à pH 6,5.

Exemple 40

N-(5-Amino-2-mercaptométhylpentanoyl)-L-glutamine

- En substituant l'ester t-butylique de la L-glutamine
15 à l'ester t-butylique de la L-proline, dans le mode opératoire de l'exemple 13 puis en soumettant le produit aux modes opératoires des exemples 14 et 15, on obtient l'ester t-butylique de la N-[2-acétylthiométhyl-5-(p-méthoxybenzyloxycarbonylamino)pentanoyl]-L-glutamine, la N-(2-acétylthiométhyl-5-aminopentanoyl)-L-glutamine,
20 et la N-(5-amino-2-mercaptométhylpentanoyl)-L-glutamine.

Exemple 41

Acide N-(5-amino-2-mercaptométhylpentanoyl)-L-aspartique

- En substituant l'ester di-t-butylique de l'acide L-aspartique à l'ester t-butylique de la L-proline dans le mode opératoire
25 de l'exemple 13 puis en soumettant le produit aux modes opératoires des exemples 14 et 15, on obtient l'ester di-t-butylique de l'acide N-[2-acétylthiométhyl-5-(p-méthoxybenzyloxycarbonylamino)pentanoyl]-L-aspartique, l'acide N-(2-acétylthiométhyl-5-aminopentanoyl)-L-aspartique et l'acide N-(5-amino-2-mercaptométhylpentanoyl)-L-
30 aspartique.

Exemple 42

D-Cystéinyl-L-alanine

- En substituant l'ester t-butylique de la L-alanine à l'ester t-butylique de la L-proline dans le mode opératoire de l'exemple 1
35 puis en soumettant le produit au mode opératoire de l'exemple 2, on obtient la D-cystéinyl-L-alanine.

Exemple 43

D-Cystéinyl-L-phénylglycine

- En substituant l'ester t-butylique de la L-phénylglycine
40 (préparé à partir de la L-phénylglycine selon le mode opératoire

décrit pour l'ester t-butylique de la L-proline), à l'ester t-butylique de la L-proline dans le mode opératoire de l'exemple 1, puis en soumettant le produit au mode opératoire de l'exemple 2, on obtient la D-cystéinyl-L-phénylglycine.

5

Exemple 44D-Cystéinyl-L-thréonine

En substituant l'ester t-butylique de la O-t-butyl-L-thréonine à l'ester t-butylique de la L-proline dans le mode opératoire de l'exemple 1 puis en soumettant le produit au mode opératoire de l'exemple 2, on obtient la D-cystéinyl-L-thréonine.

10

Exemple 45N-(5-Guanidino-2-mercaptopméthylpentanoyl)-L-phénylalanine

En substituant la N-(5-amino-2-mercaptopméthylpentanoyl)-L-phénylalanine à la 1-(5-amino-2-mercaptopméthylpentanoyl)-L-proline dans le mode opératoire de l'exemple 22, on obtient la N-(5-guanidino-2-mercaptopméthylpentanoyl)-L-phénylalanine.

15

Exemple 46N-(5-Guanidino-2-mercaptopméthylpentanoyl)-L-leucine

En substituant la N-(5-amino-2-mercaptopméthylpentanoyl)-L-leucine à la 1-(5-amino-2-mercaptopméthylpentanoyl)-L-proline dans le mode opératoire de l'exemple 22, on obtient le composé cité en titre.

20

Exemple 47Acide 3-acétylthio-2-méthoxycarbonylméthylpropanoïque

On chauffe au bain de vapeur pendant 2 heures un mélange de 12,5 g d'acide thiol-acétique et de 17,1 g d'acide 3-méthoxycarbonyl-2-méthylène-propanoïque. On concentre le mélange réactionnel sous vide et on dissout le résidu dans 125 ml d'acétate d'éthyle et on ajoute 35 ml de dicyclohexylamine. On filtre les cristaux, on les sèche et on les recristallise dans l'acétate d'éthyle, ce qui donne 37,8 g du sel de dicyclohexylammonium de l'acide 3-acétylthio-2-méthoxycarbonylméthylpropanoïque, pf 120-121°. On transforme ce sel de dicyclohexylammonium en acide libre, l'acide 3-acétylthio-2-méthoxycarbonylméthylpropanoïque, par répartition entre de l'acétate d'éthyle et une solution aqueuse à 10% de bisulfate de potassium.

25

30

35

Exemple 48Ester t-butylique de la 1-[3-(acétylthio)-2-méthoxycarbonylméthylpropanoyl]-L-proline

A une solution de 1,71 g d'ester t-butylique de la L-proline

40

et de 1,35 g de 3-hydroxybenzotriazole dans 15 ml de dichlorométhane, on ajoute 2,06 g de dicyclohexylcarbodiimide et 2,2 g d'acide 3-acétylthio-2-méthoxycarbonylméthylpropanoïque. Après 18 heures d'agitation à la température ambiante, on filtre le précipité formé
5 on lave le filtrat jusqu'à neutralité, on le sèche et on le concentre sous vide pour obtenir 3,7 g du composé cité en titre ; $R_f = 0,8$ (gel de silice, acétate d'éthyle).

Exemple 49

Ester t-butylique de la 1-[3-(acétylthio)-2-carboxyméthylpropanoyl]-

10 L-proline

A une solution de 3,7 g de l'ester t-butylique de la 1-[3-(acétylthio)-2-méthoxycarbonylméthylpropanoyl]-L-proline, dans 60 ml de méthanol, on ajoute 40 ml d'hydroxyde de sodium N. Après 4 heures, on dilue le mélange réactionnel avec 100 ml d'eau et on
15 l'extrait avec de l'acétate d'éthyle. On acidifie la couche aqueuse et on l'extrait avec de l'acétate d'éthyle. On sèche cette dernière couche d'acétate d'éthyle et on la concentre à siccité sous vide. On dissout le résidu dans un mélange 3:1 de pyridine et d'anhydride acétique et on conserve la solution à la température ambiante pendant
20 une nuit. On dilue le mélange réactionnel avec 200 ml d'acétate d'éthyle et on le lave avec du bisulfate de potassium à 10%. On sèche la couche organique et on la concentre à siccité sous vide ce qui donne le composé cité en titre.

Exemple 50

25 Ester t-butylique de la 1-[3-(acétylthio)-2-t-butyloxy-carbonyl-aminométhylpropanoyl]-L-proline

A une solution de 3,6 g de l'ester t-butylique de la 1-[3-(acétylthio)-2-carboxyméthylpropanoyl]-L-proline dans 60 ml de t-butanol, on ajoute 1,4 ml de triéthylamine, et 2,75 g de diphényl-
30 phosphorylazide. On chauffe le mélange à reflux pendant 22 heures et on le concentre à siccité sous vide. On dissout le résidu dans de l'acétate d'éthyle et on lave la solution à neutralité. On sèche la phase organique et on la concentre à siccité sous vide pour obtenir le composé cité en titre.

35

Exemple 51

1-(3-Acétylthio-2-aminométhylpropanoyl)-L-proline

On dissout 1,5 g de l'ester t-butylique de la 1-[3-(acétylthio)-2-t-butyloxy-carbonylaminométhylpropanoyl]-L-proline dans un mélange de 6 ml d'anisole et de 12 ml d'acide trifluoroacétique et on
40 conserve la solution à la température ambiante pendant une heure.

On chasse le solvant sous vide et on répartit le résidu entre de l'eau et de l'éther. On lave la phase aqueuse deux fois avec de l'éther et on la lyophilise pour obtenir le composé cité en titre.

Exemple 52

5 1-(2-Aminométhyl-3-mercaptopropanoyl)-L-proline

En substituant la 1-(3-acétythio-2-aminométhylpropanoyl)-L-proline au trifluoroacétate de 1-(2-acétylthiométhyl-5-amino-pentanoyl)-L-proline dans le mode opératoire de l'exemple 15, on obtient le composé cité en titre.

10 Exemple 53

Acide 1-(5-guanidino-2-mercaptométhylpentanoyl)-pipécolique

En substituant l'acide 1-(5-amino-2-mercaptométhylpentanoyl)-pipécolique à la 1-(5-amino-2-mercaptométhylpentanoyl)-L-proline dans le mode opératoire de l'exemple 22, on obtient l'acide 1-

15 (5-guanidino-2-mercaptométhylpentanoyl)pipécolique.

Exemple 54

1-(5-Guanidino-2-mercaptométhylpentanoyl)-4-hydroxy-L-proline

En substituant la 1-(5-amino-2-mercaptométhylpentanoyl)-4-hydroxy-L-proline à la 1-(5-amino-2-mercaptométhylpentanoyl)-L-proline dans le mode opératoire de l'exemple 22, on obtient la

20 1-(5-guanidino-2-mercaptométhylpentanoyl)-4-hydroxy-L-proline.

Exemple 55

1,1'-Dithiobis-(2-D-amino-3-propanoyl)-bis-L-proline

On ajoute goutte à goutte une solution alcoolique d'iode à une solution de 1 g de D-cystéine-L-proline dans 10 ml d'eau tout en maintenant le pH entre 5 et 7 par addition soigneuse d'hydroxyde de sodium N. Quand on obtient une couleur jaune persistante, on applique la solution sur une colonne de résine échangeuse d'ions (Dowex 50) sous forme hydrogène, et on lave avec de l'eau.

30 On élue la 1,1'-dithiobis-(2-D-amino-3-propanoyl)-bis-L-proline avec un tampon de pyridine à pH 6,5.

Exemple 56

1-[2-Mercaptométhyl-5-(p-méthoxybenzyloxycarbonylamino)pentanoyl]-L-proline

35 En substituant la 1-[2-acétylthiométhyl-5-(p-méthoxybenzyloxy-carbonylamino)pentanoyl]-L-proline à la N,S-diacétyl-DL-cystéinyl-L-proline dans le mode opératoire de l'exemple 5, on obtient la 1-[2-mercaptométhyl-5-(p-méthoxybenzyloxycarbonylamino)pentanoyl]-L-proline.

Exemple 571,1'-Dithiobis-[2-(p-méthoxybenzyloxycarbonylaminopropyl)-3-propanoyl]-bis-L-proline

En substituant la 1-[2-mercaptométhyl-5-(p-méthoxybenzyloxy-carbonylamino)pentanoyl]-L-proline à la D-cystéinyl-L-proline dans le mode opératoire de l'exemple 55, on obtient le composé cité en titre.

Exemple 581,1'-Dithiobis-(2-aminopropyl-3-propanoyl)-bis-L-proline

10 En substituant la 1,1'-dithiobis-[2-(p-méthoxybenzyloxycarbonylaminopropyl)-3-propanoyl]-bis-L-proline à la N^W-[2-acétylthiométhyl-5-(p-méthoxybenzyloxycarbonylamino)pentanoyl]-L-arginine dans le mode opératoire de l'exemple 30, on obtient le composé cité en titre.

Exemple 5915 1,1'-Dithiobis-(2-aminopropyl-3-propanoyl)-bis-L-leucine

En substituant la N-(5-amino-2-mercaptométhylpentanoyl)-L-leucine à la D-cystéinyl-L-proline dans le mode opératoire de l'exemple 55, on obtient le composé cité en titre.

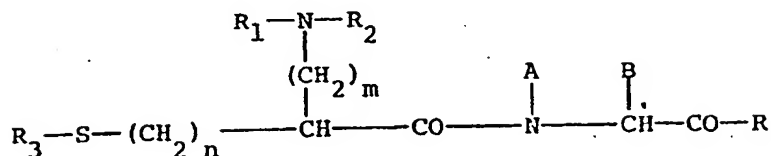
Exemple 6020 Acétate de la L-cystéinyl-L-proline

En substituant la N-t-butyloxycarbonyl-S-p-méthoxybenzyl-L-cystéine à la N-t-butyloxycarbonyl-S-p-méthoxybenzyl-D-cystéine, dans le mode opératoire de l'exemple 1 et en soumettant le produit au mode opératoire de l'exemple 2, on obtient l'ester t-butylique
25 de la N-t-butyloxycarbonyl-S-p-méthoxybenzyl-L-cystéinyl-L-proline et l'acétate de L-cystéinyl-L-proline.

REVENDICATIONS

1. Composé de formule

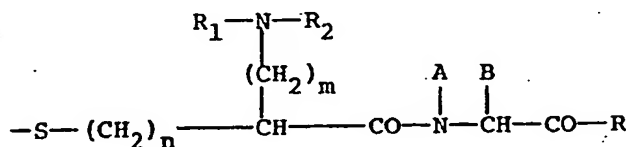
5



10 et ses sels, où R est un groupement hydroxy ou alcoxy inférieur ;
 R₁ est un atome d'hydrogène ou un groupement alcanoylé inférieur ou
 amino(imino)méthyle ; R₂ est un atome d'hydrogène ou un groupement
 alkyle inférieur ou phénylalkylène inférieur ; R₃ est un atome
 d'hydrogène ou un groupement alcanoylé inférieur, benzoyle ou

15

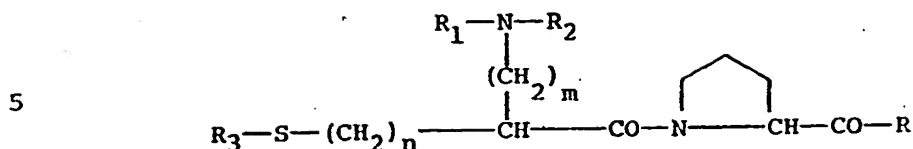
20



A est un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle inférieur ou
 hydroxy-alkylène inférieur ; B est un atome d'hydrogène ou un
 25 groupement alkyle inférieur, phényle, phénylalkylène inférieur,
 hydroxyalkylène inférieur, hydroxyphénylalkylène inférieur,
 amino-alkylène inférieur, guanidino-alkylène inférieur, mercapto-
 alkylène inférieur, alkyl inférieur-thio-alkylène inférieur,
 imidazolylalkylène inférieur, indolylalkylène inférieur, carbamoyl-
 30 alkylène inférieur ou carboxyalkylène inférieur ; ou bien A et B
 forment ensemble un pont (CH₂)_p qui complète un cycle non substitué
 de 5 ou 6 chaînons avec l'atome d'azote ou l'atome de carbone auxquels
 ils sont fixés, ou un tel cycle substitué par un groupement hydroxy ;
 n est 0 ou 1 ; m est 0, 1, 2, 3 ou 4 ; au moins l'un
 35 de m et n est autre que 0 , pourvu que quand m est 0, A et B forment
 ensemble un pont (CH₂)_p qui complète un cycle non substitué à 5
 ou 6 chaînons avec l'atome d'azote et l'atome de carbone auxquels
 ils sont fixés, ou ce cycle substitué par un groupement hydroxy ;
 et p vaut 3 ou 4.

40

2. Composé de formule



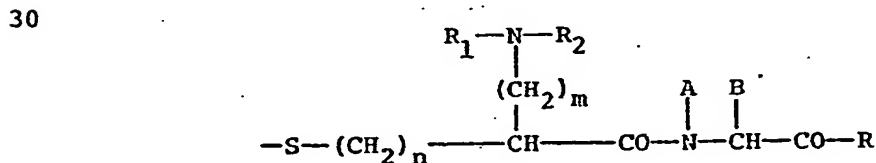
et ses sels, où R, R₁, R₂, R₃, m et n ont la même signification que dans la revendication 1.

10 3. Composé selon la revendication 1, où $\begin{array}{c} A \ B \\ | \ | \\ -N-CH-CO-R \end{array}$ est le radical de la glycine, de l'alanine, de la leucine, de la thréonine, de la phénylalanine, de la lysine, de l'arginine, de la glutamine, de l'histidine, de la méthionine, de la sérine, de
15 la cystéine, de la tyrosine, de la valine, de l'asparagine, de l'acide glutamique, de la proline, de l'hydroxyproline, de la phénylglycine, du tryptophane ou de la N-méthylphénylalanine.

4. Composé selon la revendication 1, où A et B forment un groupement (CH₂)₄ complétant un cycle à 6 chaînons.

20 5. Composé selon la revendication 1, où R est un groupement hydroxy ; R₁ est un atome d'hydrogène ou un groupement alcanoyle inférieur ou amino(imino)méthyle, R₂ est un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle inférieur ou phénylalkylène inférieur ; R₃ est un atome d'hydrogène ou un groupement alcanoyle inférieur
25 ou benzoyle ; A est un atome d'hydrogène ; B est un groupement alkyle inférieur, guanidino-alkylène inférieur, amino-alkylène inférieur ou phénylalkylène inférieur ; m vaut 3 ou 4 et n vaut 0 ou 1.

6. Composé selon la revendication 1, où R₃ est



35 7. Composé selon la revendication 2, où R, R₁, R₂, R₃, m et n sont tels que définis dans la revendication 5.

8. Composé selon la revendication 1, où R est un groupement hydroxy.

40 9. Composé selon la revendication 2, où R est un groupement

hydroxy.

10. Composé selon la revendication 2, où R est un groupement hydroxy, et R_1 , R_2 et R_3 sont chacun un atome d'hydrogène.

11. Composé selon la revendication 2, où R est un groupement hydroxy, R_1 , R_2 et R_3 sont chacun un atome d'hydrogène, m vaut 0 et n vaut 1.

12. Composé selon la revendication 9, où R est un groupement hydroxy, R_1 , R_2 et R_3 sont chacun un atome d'hydrogène, m vaut 3 et n vaut 1.

10 13. Composé selon la revendication 9, où R est un groupement hydroxy, R_2 et R_3 sont chacun un atome d'hydrogène, R_1 est un groupement amino(imino)méthyle, m vaut 3 et n vaut 1.

14. Composé selon la revendication 6, où chaque groupement R est un groupement hydroxy, chaque R_1 et R_2 est un atome d'hydrogène, 15 chaque m vaut 0 et chaque n vaut 1.

15. D-cystéinyl-L-proline.

16. Composition thérapeutiquement active comportant comme ingrédient actif un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 15.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.